



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0020016

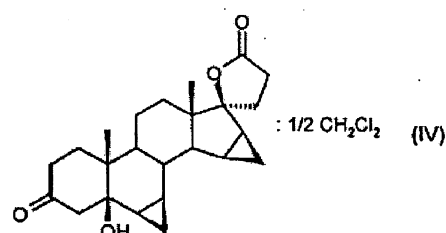
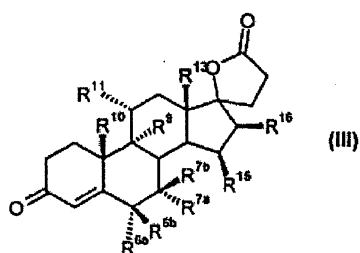
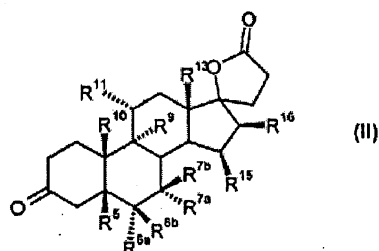
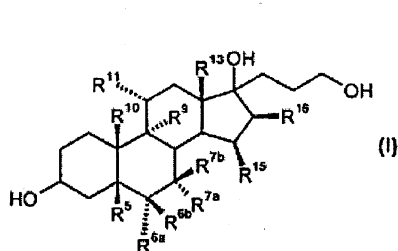
(51)⁷ **C07J 53/00**

(13) **B**

(21) 1-2008-00150 (22) 20.07.2006
(86) PCT/EP2006/007287 20.07.2006 (87) WO2007/009821 25.01.2007
(30) 05090214.7 21.07.2005 EP
11/185,984 21.07.2005 US
(45) 26.11.2018 368 (43) 26.05.2008 242
(73) Bayer Pharma Aktiengesellschaft (DE)
Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany
(72) SEILZ, Carsten (DE), SEBA, Hartmut (DE)
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) QUY TRÌNH SẢN XUẤT HỢP CHẤT 3-OXO-PREGN-4-EN-21,17-CARBOLACTON BẰNG PHẢN ỨNG OXY HOÁ 17-(3-HYĐROXYPROPYL)-3,17-ĐIHYĐROXYANDROSTAN VỚI TÁC NHÂN OXY HOÁ KHÔNG PHẢI LÀ KIM LOẠI

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất hợp chất 3-oxo-pregnan-21,17-carbolacton có công thức (II), cũng như hợp chất 3-oxo-pregn-4-en-21,17-carbolacton có công thức (III), bằng cách tiến hành phản ứng oxy hóa với tác nhân oxy hóa không phải là kim loại đối với hợp chất 17-(3-hydroxypropyl)-3,17-đihydroxyandrostane có công thức (I). Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến điclometan hemisolvat của 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -đimetylen-3-oxo-17 α -pregnan-5 β -ol-21,17-carbolacton (IV), cũng như quy trình sản xuất đrospirenolone.



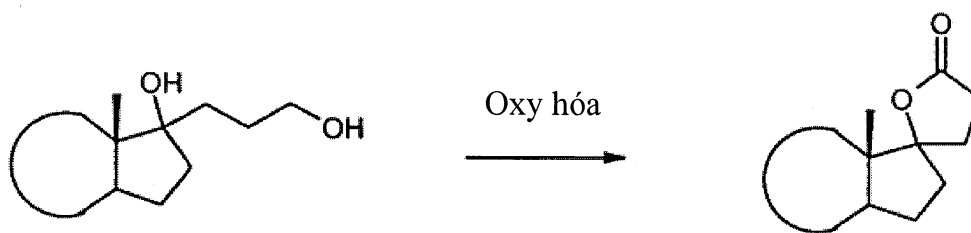
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất hợp chất 3-oxo-pregnan-21,17-carbolacton cũng như hợp chất 3-oxo-pregn-4-en-21,17-carbolacton, cụ thể là quy trình sản xuất hợp chất 3-oxo-17 α -pregnan-21,17-carbolacton cũng như hợp chất 3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến diclometan hemisolvat của 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetylen-3-oxo-17 α -pregnan-5 β -ol-21,17-carbolacton.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các ví dụ về các hợp chất steroid-21,17-carbolacton có hoạt tính được lý là eplerenon (9- α ,11 α -epoxy-7 α -metoxycarbonyl-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton), drospirenolone (6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton), spironolacton (7 α -axylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton), canrenon (3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton) và prorenon (6 β ,7 β -metylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton).

Có thể tiến hành tạo ra steroid-21,17-spirolacton bằng cách oxy hóa 17-hydroxy-17-(3-hydroxypropyl)steroid tương ứng nhờ các tác nhân oxy hóa thích hợp như axit cromic (xem tài liệu Sam et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 4518-4528), pyridini clorocromat (xem tài liệu EP 075189), pyridini dicromat (xem các tài liệu Bittler et al., Angew. Chem. [Applied Chem.] 1982, 94, 718-719; Nickisch et al., Liebigs Ann. Chem. 1988, 579-584), hoặc kali bromat với sự có mặt của chất xúc tác ruteni (xem tài liệu EP 918791). Sơ đồ cho phản ứng nêu trên là như sau:

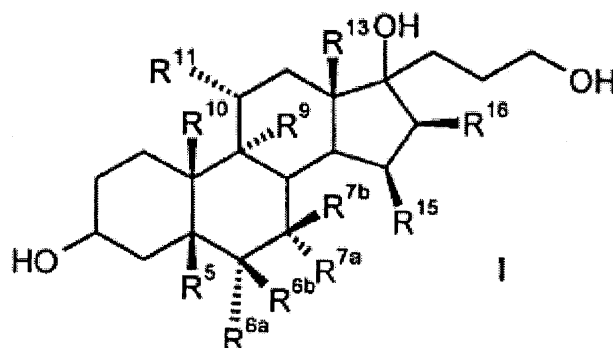


Sự tạo thành các sản phẩm phụ rõ ràng do một số phản ứng phụ là điều bất lợi trong quy trình oxy hóa của kỹ thuật trước đây có sử dụng các dẫn xuất của crom (IV), mà do vậy việc phân lập sản phẩm tinh khiết bị trở ngại và làm giảm hiệu suất. Trở ngại của việc tạo sản phẩm phụ được cải thiện, cụ thể là bằng cách oxy hóa với chất xúc tác ruteni (xem tài liệu EP 918791), và như vậy cũng tăng được hiệu suất. Tuy nhiên, việc sử dụng các kim loại chuyển tiếp trong sản xuất các thành phần có hoạt tính dược học, nói chung hay kèm theo nhược điểm là việc tách vết kim loại nặng luôn làm tăng chi phí. Hơn nữa, sẽ có lượng lớn các chất thải chứa kim loại nặng tồn đọng trong sản xuất và chỉ có thể loại bỏ các chất thải này với nhiều công sức và tốn kém.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là xây dựng được một quy trình thay thế để sản xuất các hợp chất 3-oxo-pregnan-21,17-carbolacton cũng như các hợp chất 3-oxo-pregn-4-en-21,17-carbolacton từ các hợp chất 17-(3-hydroxypropyl)-3,17-đihydroxyandrostano tương ứng, tạo ra khả năng sản xuất được các hợp chất đích với hiệu suất và độ tinh khiết cao hơn.

Mục đích theo sáng chế này đạt được là do các hợp chất 17-(3-hydroxypropyl)-3,17-đihydroxyandrostano có công thức chung I:



trong đó:

R^5 là hydro, hydroxy;

R^{6a} là hydro, cùng với R^5 tạo thành liên kết đôi, hoặc cùng với R^{7a} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^{6b} là hydro; cùng với R^{7b} tạo thành nhóm $-CH_2$ hoặc liên kết đôi;

R^{7a} là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-4} thioaxyl, hoặc cùng với R^{6a} tạo thành nhóm $-CH_2$.

R^{7b} là hydro, hoặc cùng với R^{6b} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^9 là hydro, cùng với R^{11} tạo thành liên kết đôi, hoặc cùng với R^{11} tạo thành nhóm epoxy $-O-$;

R^{10} là hydro, methyl hoặc ethyl;

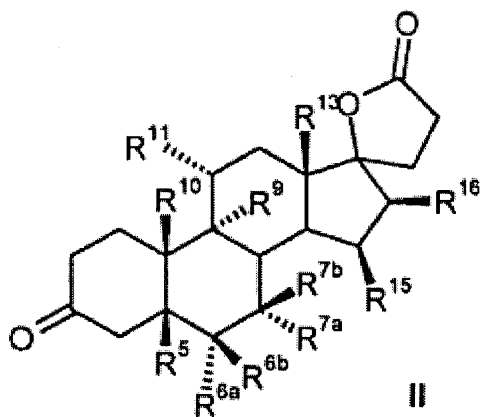
R^{11} là hydro, cùng với R^9 tạo thành liên kết đôi, hoặc cùng với R^9 tạo thành nhóm epoxy $-O-$;

R^{13} là hydro, methyl hoặc ethyl;

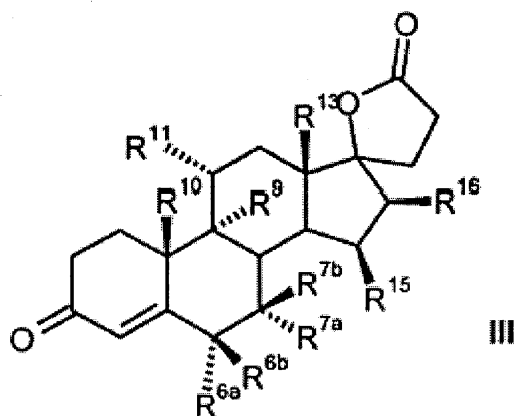
R^{15} là hydro, C_{1-4} alkyl, cùng với R^{16} tạo thành nhóm $-CH_2$ hoặc liên kết đôi; và

R^{16} là hydro, cùng với R^{15} tạo thành nhóm $-CH_2$ hoặc liên kết đôi;

được cho phản ứng với hypoclorit hữu cơ hoặc vô cơ đóng vai trò là tác nhân oxy hoá, trong sự có mặt của lượng xúc tác của dẫn xuất 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-N-oxit, tạo ra các hợp chất 3-oxo-pregnan-21,17-carbolacton có công thức II:



Nếu R^5 là nhóm hydroxy, thì các hợp chất có công thức II có thể được chuyển hóa trong sự có mặt của một axit ở độ pH < 5 để loại nước, tạo thành các hợp chất có công thức III:



Mô tả chi tiết sáng chế

Các phản ứng oxy hóa các alcol với tác nhân oxy hóa không phải là kim loại, tạo thành các hợp chất tương ứng aldehyt, xeton, axit carboxylic, lactol và lacton, được đề cập một cách tổng hợp trong bài báo tổng quan của W. Adam et al., Chem. Rev. 2001, 101, 3499-3548. Các phản ứng oxy hóa với tác nhân oxy hóa không phải là kim loại trong sự có mặt của 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-N-oxit (TEMPO) được van Bekkum et al. đề cập đến trong tài liệu Synthesis 1996, 1153-1174.

Có thể oxy hóa các alcol bậc nhất thành aldehyt bằng natri bromit (NaBrO_2) hoặc bằng canxi hypoclorit [$\text{Ca}(\text{OCl})_2$] trong sự có mặt của các dẫn xuất TEMPO [S. Torii et al., J. Org. Chem. 1990, 55, 462-466]. Natri hypoclorit (NaOCl) cũng có thể được sử dụng làm tác nhân oxy hóa (Org. Synth. 69, 212).

Phản ứng oxy hóa các alcol bậc hai thành xeton và đặc biệt là oxy hóa các alcol bậc nhất thành các axit carboxylic (hoặc với các diol thích hợp thành các lacton) đòi hỏi có chất đồng xúc tác (xem tài liệu P. L. Anneli et al., J. Org. Chem. 1987, 52, 2559-2562). Được sử dụng làm chất đồng xúc tác là bromua (thường là KBr hoặc NaBr). Việc thêm các ion bromua có thể là hữu ích ngay cả trong phản ứng oxy hóa các alcol bậc nhất thành aldehyt (xem tài liệu P. L. Anneli et al., J. Org. Chem. 1987, 52, 2559-2562).

Nguyên cơ tạo ra các sản phẩm phụ chứa brom trong điều kiện phản ứng oxy hóa là điều bất lợi khi sử dụng các bromua làm chất đồng xúc tác. Phương pháp oxy hóa này đặc biệt thích hợp để oxy hóa các alcol bậc nhất thành các aldehyt tương ứng.

Nếu không thêm bromua, phản ứng oxy hóa được xúc tác bởi TEMPO của các alcol bậc hai thành các xeton tương ứng đòi hỏi lượng dư cao hơn của hypoclorit [3

đến 4 đương lượng mol $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, như vậy 6 đến 8 đương lượng mol OCl^- ; (xem tài liệu S. Tori et al., J. Org. Chem. 1990, 55, 462-466)].

Sự lacton hóa oxy hóa các 1,4-điol diễn ra theo nhiều giai đoạn, đi qua giai đoạn aldehyt, mà thoát đầu tạo lactol ở một giai đoạn trung gian; sau đó, nhóm hydroxy giả bậc hai của lactol này cần phải được oxy hóa tiếp. Do đó, sự lacton hóa oxy hóa các 1,4-điol đòi hỏi các điều kiện còn khắt khe hơn nữa, ít nhất là đòi hỏi về số đương lượng mol dẫn xuất TEMPO (xem tài liệu J. M. Bobbitt et al., J. Org. Chem. 1991, 56, 6110-6114) hoặc các tác nhân oxy hóa khác có liên quan với sự tăng lượng chất xúc tác TEMPO (xem tài liệu J. Einhorn, J. Org. Chem. 1996, 61, 7452-7454; nếu thêm bromua: xem tài liệu S. D. Rychnopsky, J. Org. Chem. 1999, 64, 310-312; nếu có mặt các ion bromua được tạo ra ngay tại chỗ từ tác nhân oxy hóa natri bromit: xem tài liệu S. Torii, J. Org. Chem. 1990, 55, 462-466). Vì vậy, đối chiếu với kỹ thuật trước đây thì nhận thấy điều bất ngờ là, sự lacton hóa oxy hóa vòng D và sự oxy hóa nhóm 3-hydroxy bậc hai của các 17-(3-hydroxypropyl)-3,17-đihydroxyandrostane có công thức chung I (tổng cộng gồm ba giai đoạn oxy hoá) có thể được thực hiện thành công cùng một lúc trong các điều kiện êm dịu với sự có mặt lượng đủ xúc tác của các dẫn xuất TEMPO. Hơn nữa, thật ngạc nhiên là, quy trình theo sáng chế này có thể được thực hiện chỉ với 1,0 đến 2,0 đương lượng hypochlorit cho mỗi giai đoạn oxy hoá, như vậy tổng cộng chỉ với 3,0 đến 6,0 đương lượng mol hypochlorit mà hoàn toàn không thêm chất đồng xúc tác bromua.

Quy trình theo sáng chế này được thực hiện với tổng cộng ít nhất 3 đương lượng mol hypochlorit của kim loại kiềm, hypochlorit hữu cơ, hoặc ít nhất 1,5 đương lượng mol hypochlorit của kim loại kiềm thổ, làm tác nhân oxy hoá; tốt hơn nếu với 3 đến 6 đương lượng mol hypochlorit của kim loại kiềm, hoặc 1,5 đến 3 đương lượng mol hypochlorit của kim loại kiềm thổ, đặc biệt tốt nếu là với 3 đến 4 đương lượng mol hypochlorit của kim loại kiềm, hoặc 1,5 đến 2 đương lượng mol hypochlorit của kim loại kiềm thổ.

Tốt hơn, nồng độ dung dịch nước hypochlorit trong thời gian diễn ra phản ứng oxy hóa được điều chỉnh sao cho đạt được từ 0,8 đến 1,1 mol hypochlorit/kg.

Tốt hơn, nếu natri hypochlorit, kali hypochlorit, canxi hypochlorit hoặc tert-butyl hypochlorit được sử dụng làm các tác nhân oxy hoá.

Các dẫn xuất 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-N-oxit (các dẫn xuất TEMPO) được sử dụng với lượng để xúc tác, do vậy, tốt hơn nếu lượng này là 1 đến 5 mol%, đặc biệt tốt hơn nếu là 1 đến 1,5 mol%.

Chẳng hạn, các dẫn xuất TEMPO thích hợp là 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-N-oxit (TEMPO), 4-metoxi-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-N-oxit (4-MeO-TEMPO), cũng như 4-benzyloxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-N-oxit (4-BnO-TEMPO). Tốt hơn, nếu TEMPO được sử dụng theo sáng chế này, đặc biệt tốt hơn là với lượng từ 1 đến 5 mol%, đặc biệt tốt hơn nữa là 1 đến 1,5 mol%.

Phản ứng oxy hóa được tiến hành trong một dung môi hữu cơ hoặc trong hỗn hợp hai pha gồm dung môi và nước, do đó, dung môi này được chọn sao cho cả dẫn xuất TEMPO và các hợp chất có công thức I đều có thể tan tốt trong nó.

Tốt hơn, nếu phản ứng này được tiến hành trong hệ hai pha. Quy trình theo sáng chế này được thực hiện khá tốt trong hỗn hợp diclometan-nước.

Phản ứng oxy hóa đó được thực hiện theo sáng chế này ở nhiệt độ từ 0 đến 20°C, tốt hơn là từ 10 đến 20°C.

Trong quá trình oxy hoá, độ pH của dung dịch phản ứng cần phải ít nhất là 8,0; tốt hơn là từ 8,5 đến 10,0; đặc biệt tốt là 9,0 đến 9,5.

Phù hợp thì có thể điều chỉnh độ pH này bằng một axit Brønsted thích hợp, chẳng hạn như bằng các axit hữu cơ (ví dụ, axit axetic) hoặc bằng các axit vô cơ (ví dụ, HCl, H₂SO₄, H₃PO₄) hoặc bằng các muối axit của các axit đa hóa trị (các muối bicacbonat, hydrosulfat, hydrophosphat, v.v.). Tốt hơn là sử dụng các bicacbonat của kim loại kiềm, đặc biệt tốt hơn là kali bicacbonat.

Phản ứng oxy hóa này được dập tắt bằng cách thêm một tác nhân khử để phá huỷ lượng dư tác nhân hypoclorit. Đối với mục đích này, bất cứ tác nhân khử nào có thể oxy hóa khử tương ứng, mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này đã biết, đều là thích hợp. Tốt hơn, dung dịch nước của hydrosulfit kim loại kiềm được sử dụng theo sáng chế này. Đặc biệt tốt thì sử dụng natri hoặc kali hydrosulfit (NaHSO₃, KHSO₃) hay dung dịch nước của natri hoặc kali disulfit (Na₂S₂O₅ hoặc K₂S₂O₅).

Nếu lượng dư tác nhân phản ứng hypoclorit ở độ pH < 5 trong hỗn hợp phản

ứng được phá huỷ như vậy mà không thêm bazơ hoặc đệm bazơ, hoặc nếu thêm tiếp axit, thì các hợp chất 3-oxo-pregnan-21,17-carbolacton có công thức II (nếu $R^5 = OH$) sẽ loại nước và, tương đương các hợp chất 3-oxo-pregn-4-en-21,17-carbolacton có công thức III được tạo thành trong hỗn hợp phản ứng đó. Việc thực hiện phản ứng oxy hóa này ở độ pH < 5 tạo khả năng có thể sản xuất các hợp chất có công thức III bằng quá trình tiến hành trong một bình phản ứng.

Nếu lượng dư tác nhân phản ứng hypoclorit trong hỗn hợp phản ứng được phá huỷ có kèm theo thêm bazơ hoặc đệm bazơ ở độ pH > 5, thì có thể phân lập được các hợp chất 3-oxo-pregnan-21,17-carbolacton có công thức II. Việc thực hiện phản ứng oxy hóa này ở độ pH > 5 tạo khả năng có thể sản xuất đặc hiệu các hợp chất có công thức II.

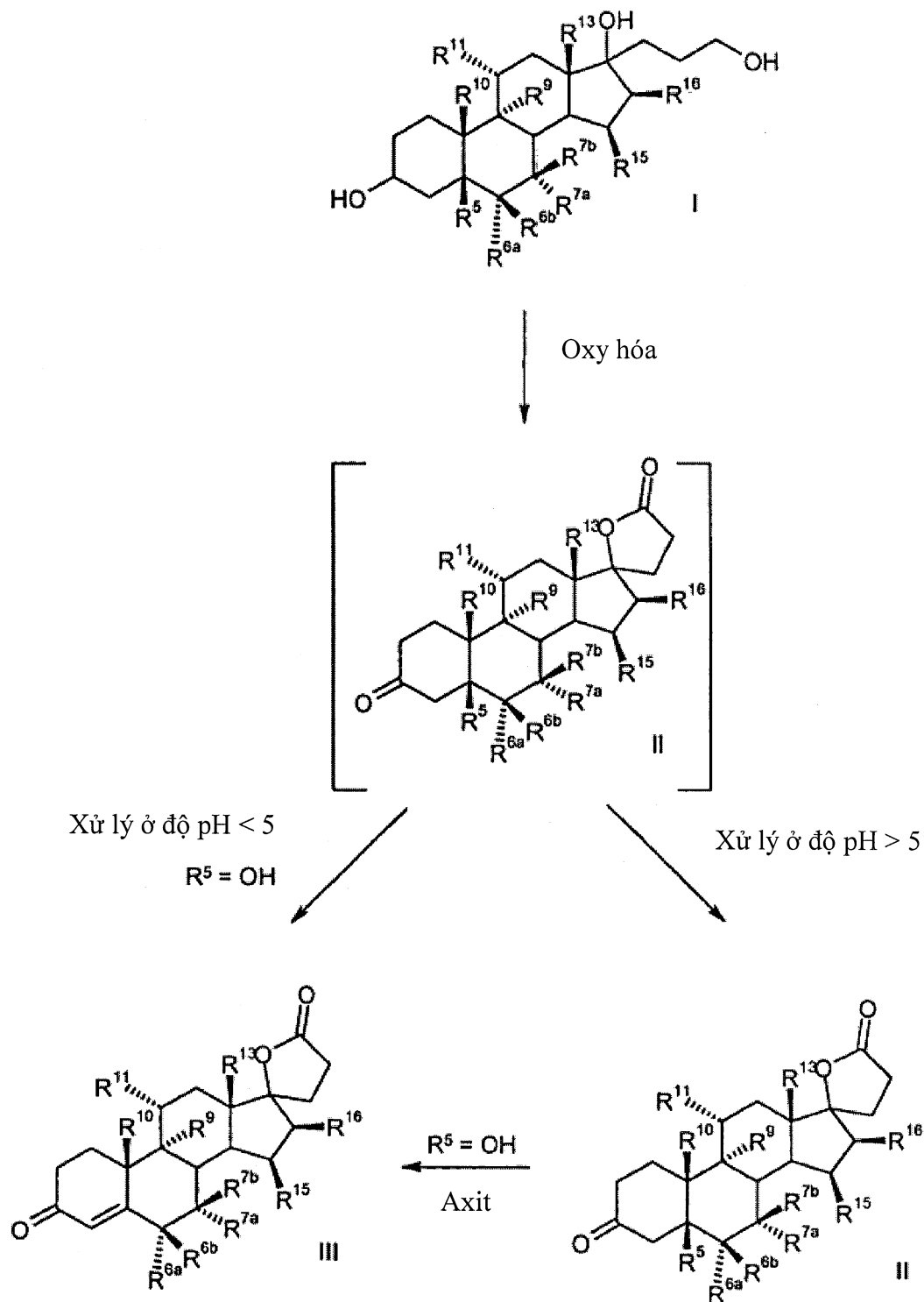
Bởi vì trong trường hợp $R^5 = OH$, độ tan của các hợp chất có công thức II trong các dung môi hữu cơ thấp hơn so với các hợp chất có công thức III, nên việc tách đặc hiệu các hợp chất có công thức II làm chất trung gian trong chuỗi phản ứng dẫn tới các hợp chất có công thức III đem lại lợi thế đặc biệt là tạo khả năng tinh chế một cách hiệu quả hơn (chẳng hạn như bằng cách kết tinh). Có thể cho các chất trung gian đã tinh chế này phản ứng, theo các phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên môn, với một axit thích hợp (chẳng hạn như với axit sulfuric, axit clohydric, axit para-toluensulfonic, v.v.) để tạo ra các hợp chất có công thức III (xem tài liệu EP 0918791).

Để điều chỉnh độ pH, có thể sử dụng bất kỳ bazơ vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp nào, hoặc bất kỳ đệm thích hợp hay bất kỳ hệ đệm thích hợp nào. Tốt hơn, nếu bazơ hoặc đệm được thêm vào hỗn hợp phản ứng đó dưới dạng hỗn hợp với tác nhân khử hoặc song song với tác nhân khử.

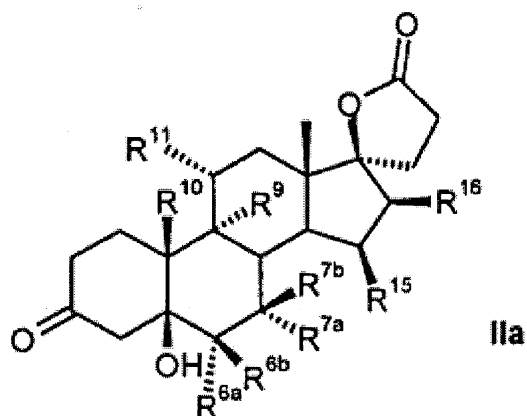
Theo sáng chế này, tốt hơn thì natri phosphat (Na_3PO_4) được sử dụng làm đệm bazơ.

Ví dụ, có thể thu được các hợp chất 17-(3-hydroxypropyl)-3,17-dihydroxy-androstan có công thức I khi đi từ các hợp chất 3-hydroxy-17-xetoandrostan được thể tương ứng bằng cách gắn propargyl alcol vào nguyên tử C-17 và tiếp theo hydro hóa liên kết ba (xem tài liệu EP 918791, EP 51143, DE 3026783) hoặc theo cách được N. W. Atwater trình bày trong tài liệu J. Org. Chem. 1961, 26, 3077 và trong tài liệu US 4,069,219, hoặc trong các tài liệu được dẫn ra trong các tài liệu trên.

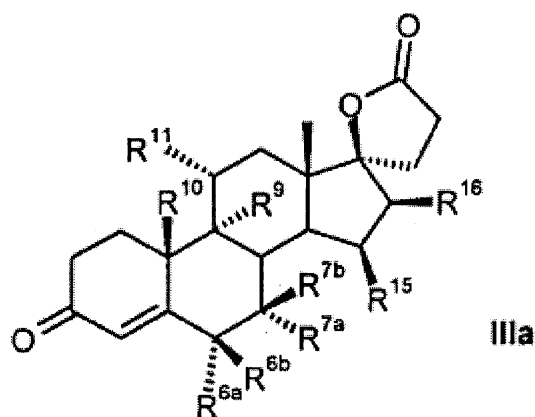
Về phần mình, các hợp chất 3-hydroxy-17-xetoandrostan tương ứng lại được sản xuất ra từ 3-hydroxyandrost-5-en-17-on tương ứng (xem các tài liệu EP 51143, DE 3026783).



Quy trình theo sáng chế này đặc biệt thích hợp để sản xuất các hợp chất 3-oxo-17 α -pregnan-21,17-carbolacton có công thức IIa



cũng như các hợp chất 3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton có công thức IIIa,



trong đó các nhóm thế R được định nghĩa như sau:

R^{6a} là hydro, hoặc cùng với R^{7a} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^{6b} là hydro, hoặc cùng với R^{7b} tạo thành nhóm $-CH_2$ hoặc liên kết đôi;

R^{7a} là hydro, C_{1-4} alkoxycarbonyl hoặc C_{1-4} thioaxyl;

R^{7b} là hydro, hoặc cùng với R^{6b} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^9 là hydro, cùng với R^{11} tạo thành liên kết đôi, hoặc cùng với R^{11} tạo thành nhóm epoxy $-O-$;

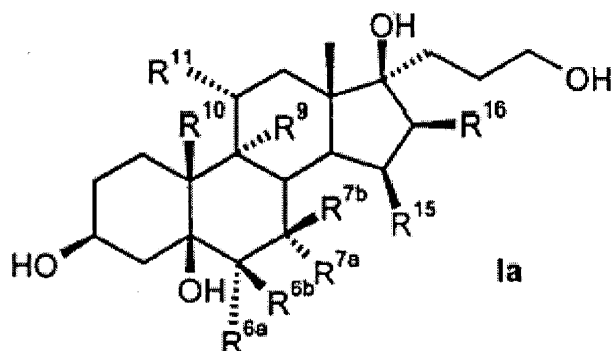
R^{10} là hydro hoặc metyl;

R^{11} là hydro, cùng với R^9 tạo thành liên kết đôi, hoặc cùng với R^9 tạo thành nhóm epoxy $-O-$;

R^{15} là hydro, cùng với R^{16} tạo thành nhóm $-CH_2$ hoặc liên kết đôi; và

R^{16} là hydro, cùng với R^{15} tạo thành nhóm $-CH_2$ hoặc liên kết đôi;

bởi vậy, các hợp chất 17-(3-hydroxypropyl)-3,17-dihydroxyandrostan có công thức chung Ia:



được sử dụng làm vật liệu ban đầu.

Quy trình theo sáng chế để sản xuất các hợp chất có công thức IIa và IIIa, trong đó:

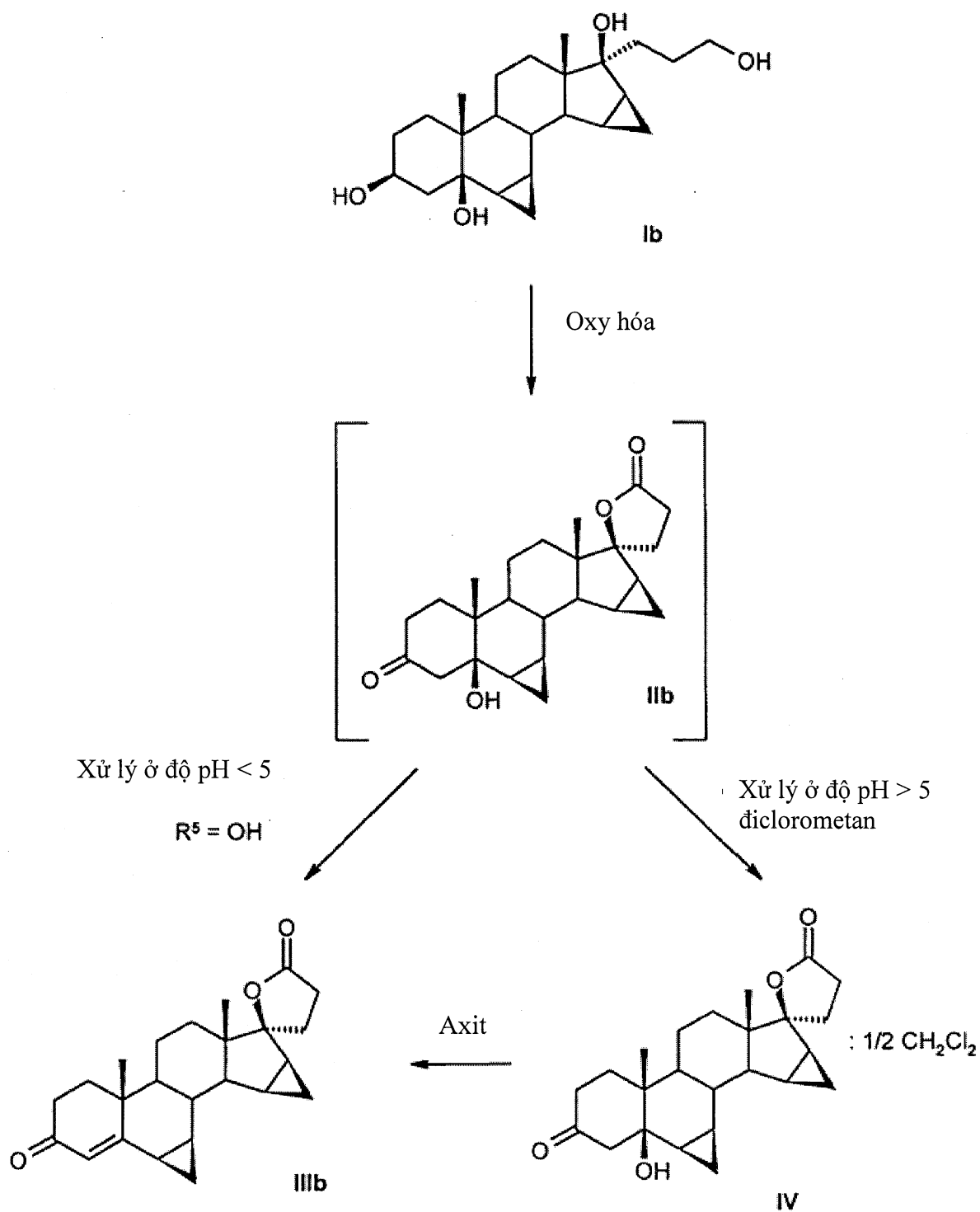
R^{6a}, R^{7a}, R⁹, R¹¹ là hydro;

R^{6b} và R^{7b} cùng với nhau tạo thành nhóm -CH₂;

R¹⁰ là methyl; và

R¹⁵ và R¹⁶ cùng với nhau tạo thành nhóm -CH₂;

như vậy cũng là để sản xuất các hợp chất IIb và IIIb, do đó, việc các hợp chất có công thức Ib được sử dụng làm vật liệu ban đầu là đặc biệt thích hợp.



Một khía cạnh khác của sáng chế là điclorometan-hemisolvat IV kém tan, hợp chất này tạo thành khá bất ngờ từ hợp chất IIb khi quy trình theo sáng chế được thực hiện trong điclorometan và được xử lý trong môi trường bazơ, ở độ pH > 5. Trong quá trình oxy hóa, sản phẩm kém tan này kết tủa, do vậy, tránh được ảnh hưởng của tác nhân oxy hóa cũng như ảnh hưởng của các phản ứng tiếp có thể xảy ra, mà các ảnh hưởng này có thể dẫn tới tạo thành các sản phẩm phụ.

Điclorometan-hemisolvat IV đáng chú ý ở chỗ có điểm nóng chảy gọn và hằng định là 121°C, trong khi hợp chất IIb nóng chảy ở nhiệt độ 188°C. Các phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) cho thấy hợp chất IV bền vững cho tới điểm nóng chảy nêu trên.

Sau khi phản ứng hoàn thành, thực hiện kết tủa hợp chất IV từ dung dịch phản ứng bằng cách thêm vào đó dung môi không phân cực, tốt hơn nếu là ete, đặc biệt tốt là diisopropyl ete. Các sản phẩm không phân cực tạo thành do sự oxy hóa và sự tách loại, mà chúng được tạo ra cùng với sự oxy hoá, phần lớn vẫn nằm ở dạng hoà tan trong hỗn hợp ete-điclorometan, giúp tạo khả năng tách được cực dễ hợp chất IV với độ tinh khiết cao.

Bằng cách đó, đã thu được hợp chất IV với hiệu suất 82%. Sản phẩm thu được này không chứa quá 6% các tạp chất steroid và có thể không tinh chế tiếp mà vẫn dễ cho phản ứng theo các phương pháp đã biết với một axit thích hợp để tạo ra đrospirenon IIIb (xem tài liệu EP 918791). Cách tổng hợp được cải biến có đi qua bước hợp chất IV được phân lập tạo thêm lợi thế là cho hiệu suất toàn phần IIIb cao hơn đáng kể do việc tinh chế trong giai đoạn cuối cùng đơn giản hơn và có hiệu quả hơn. Hiệu suất toàn phần của IIIb là 77%, cao hơn hiệu suất theo quy trình oxy hóa có chất xúc tác Ru và loại nước tiếp theo khoảng 7%, và còn cao hơn nữa so với hiệu suất theo quy trình thực hiện trong một bình phản ứng như trình bày trong tài liệu EP 075189, khoảng 21% (xem Bảng 1).

Theo cách khác, Ib có thể được oxy hóa thành IIb và tiếp sau được chuyển hóa trực tiếp thành IIIb trong cùng một bình phản ứng bằng cách xử lý hỗn hợp phản ứng trong môi trường axit có độ pH < 5.

Bảng 1: So sánh hiệu suất giữa quy trình theo sáng chế và quy trình của kỹ thuật đã biết

Quy trình	Hiệu suất (% so với lý thuyết)		
	Ib → IIb	IIb → IIIb	Toàn phần (Ia → IIIb)
Quy trình theo sáng chế	82 (dưới dạng IV)	94	77
Oxy hóa có chất xúc tác	75	94	70

Ru theo EP 918791			
Oxy hóa bằng CrO_3 theo EP 075189*	không được phân lập	không được phân lập	56

* Xem bảng ở trang 7 của tài liệu EP 918791

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được diễn giải một cách chi tiết hơn bằng các ví dụ, tuy nhiên sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Quy trình sản xuất

Trình tự thao tác chung 1 (TTC1): Tổng hợp các hợp chất có công thức II

76,9 mmol hợp chất có công thức I được hoà tan hoặc huyền phù hóa trong 135 ml điclometan. Đầu tiên, 0,15 g (1 mmol) TEMPO được thêm ở nhiệt độ 15°C vào hỗn hợp tạo thành. Thêm tiếp vào đó một dung dịch được tạo thành từ 134 g dung dịch nước natri hypoclorit 15,25% (230,7 mmol) và 8,20 g (82 mmol) kali bicacbonat trong 114 ml nước, nhờ vậy độ pH được xác lập là 9,1. Sau khi phản ứng hoàn thành, lượng dư tác nhân oxy hóa được phá huỷ ở nhiệt độ 15°C bằng cách thêm dung dịch nước gồm 12,5 g (76,5 mmol) natri phosphat, 10,6 g (55,8 mmol) natri disulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) và 121 ml nước.

Sản phẩm có công thức II được phân lập từ pha hữu cơ bằng cách làm kết tủa từ dung dịch phản ứng nhờ thêm 240 ml diisopropyl ete, rồi tiếp tục khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 25°C, sau đó lọc tách sản phẩm và làm khô. Theo cách khác, sản phẩm đã kết tủa một phần trong quá trình phản ứng tùy thuộc vào độ tan trong điclometan thì có thể lại được hoà tan bằng cách thêm điclometan, và pha hữu cơ được tách ra rồi lại cất loại dung môi trong diisopropyl ete. Sản phẩm kết tủa trong trường hợp này được lọc tách kèm với 300 ml nước, rồi rửa và làm khô.

Trình tự thao tác chung 2 (TTC2): Tổng hợp các hợp chất có công thức III trong quy trình một bình phản ứng

76,9 mmol hợp chất có công thức I được hoà tan hoặc huyền phù hóa trong 135

ml diclometan. Đầu tiên, 0,15 g (1 mmol) TEMPO được thêm ở nhiệt độ 15°C vào hỗn hợp tạo thành. Thêm tiếp vào đó một dung dịch được tạo thành từ 134 g dung dịch nước natri hypoclorit 15,25% (230,7 mmol) và 8,20 g (82 mmol) kali bicacbonat trong 114 ml nước, nhờ vậy độ pH được xác lập là 9,1. Sau khi phản ứng hoàn thành, lượng dư tác nhân oxy hóa được phá huỷ ở nhiệt độ 15°C bằng cách thêm dung dịch nước gồm 10,6 g (55,8 mmol) natri đisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) trong 121 ml nước.

Độ pH của dung dịch phản ứng được đưa tới giá trị < 5 bằng cách thêm vào đó dung dịch loãng axit sulfuric trong nước, rồi tiếp tục khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ phòng cho tới khi phản ứng hoàn thành.

Việc phân lập sản phẩm có công thức III được tiến hành tương tự như phân lập các hợp chất có công thức II theo như TTC1, đến đây pha hữu cơ đã rửa đến trung tính lại được cất loại dung môi trong diisopropyl ete. Sản phẩm kết tủa trong trường hợp này được lọc tách, rửa bằng 300 ml nước rồi làm khô.

Trình tự thao tác chung 3 (TTC3): Tổng hợp các hợp chất có công thức III từ các hợp chất có công thức II, trong đó $\text{R}^5 = \text{OH}$

0,1 mol hợp chất có công thức II, mà trong đó $\text{R}^5 = \text{OH}$, điều chế theo TTC1, được huyền phù hóa trong 65 ml tetrahydrofuran hoặc đioxan và được axit hóa tới độ $\text{pH} = 1$ bằng cách thêm 5 ml dung dịch axit sulfuric 20%. Khuấy liên tục hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng cho tới khi phản ứng loại nước xảy ra hoàn toàn.

Tiến hành phân lập sản phẩm có công thức III bằng cách kết tủa nhờ thêm vào 90 ml nước. Sản phẩm kết tủa được lọc tách cùng với nước, rửa tới trung tính rồi làm khô.

Ví dụ 1

6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Đimetylen-3-oxo-17 α -pregnan-5 β -ol-21,17-carbolacton-diclometan hemisolvat (IV):

Dựa theo TTC1, 30 g (0,0769 mol) 17 α -(3-hydroxypropyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -đimetylen-androstan-3 β ,5 β ,17 β -triol được cho tham gia phản ứng. Trong quá trình

phản ứng, sản phẩm 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -đimetylen-3-oxo-17 α -pregnan-5 β -ol-21,17-carbolacton tích lũy lại dưới dạng điclometan hemisolvat. Sau khi phá huỷ hết lượng dư tác nhân oxy hóa và sau khi xử lý để hoàn thành theo TTC1, phân lập được 27g 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -đimetylen-3-oxo-17 α -pregnan-5 β -ol-21,17-carbolacton-điclometan hemisolvat (0,0630 mol), với hiệu suất 82% so với lý thuyết.

$[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$ ($c = 1,0$; CHCl_3); điểm nóng chảy = 121°C ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,52$ (q, $J = 5,5$ Hz; 1H; 21 α -H [thuộc cầu 15,16-metylen]); 0,68-0,78 (m; 2H; 20-H [thuộc cầu 6,7-metylen]); 0,89-0,97 (m; 1H, 6-H); 0,93 (s; 3H; 19-H); 0,99 (s; 3H; 18-H); 1,19-1,52 (m; 7H); 1,54-1,85 (m; 6H); 1,92 (dd; $J = 3,8$ và $11,8$ Hz; 1H, 14-H); 2,06-2,16 (m; 1H; 22-H); 2,17-2,27 (m; 1H; 2 α -H); 2,32-2,69 (m; 5H); 2,96 (d; $J = 15,6$ Hz; 1H; 4 α -H); 5,30 (s; 1H; CH_2CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9,97$ (CH_2 ; C-21); 11,63 (CH_2 ; C-20); 16,74 (CH ; C-15); 16,79 (CH , C-7); 17,29 (CH_3 ; C-19); 19,83 (CH_3 ; C-18); 21,75 (CH_2 ; C-11); 24,31 (CH ; C-16); 24,76 (CH ; C-6); 29,35 (CH_2 ; C-23); 30,70 (CH_2 ; C-22); 33,96 (CH ; C-8); 34,47 (CH_2 ; C-1); 36,26 (CH_2 ; C-2); 37,31 (CH_2 ; C-12); 40,25 (C; C-10); 41,81 (C; C-13); 47,59 (CH ; C-9); 52,18 (CH ; C-14); 53,44 (CH_2Cl_2); 53,48 (CH_2 ; C-4); 75,57 (C; C-5); 96,24 (C; C-17); 176,63 (C; C-24); 210,56 (C; C-3).

MS (EI, 70 eV) $m/e = 384$ (M^+); $m/e = 366$ ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$); $m/e = 314$ ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_6\text{O}$); $m/e = 111$ ($\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}^+$); $m/e = 91$ ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}^+$); $m/e = 55$ ($\text{C}_3\text{H}_3\text{O}^+$); $m/e = 43$ ($\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$).

IR: $\nu = 3483\text{ cm}^{-1}$ (OH); $\nu = 1757\text{ cm}^{-1}$ (C=O, lacton); $\nu = 1708\text{ cm}^{-1}$ (C=O); $\nu = 1200\text{ cm}^{-1}$ (O-C=O); $\nu = 1011\text{ cm}^{-1}$ (C-O).

Ví dụ 2

6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Đimetylen-3-oxo-17 α -preg-4-en-21,17-carbolacton (IIIb):

Dựa theo TTC2, 30 g (0,0769 mol) 17 α -(3-hydroxypropyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -đimetylen-androstan-3 β ,5 β ,17 β -triol được cho tham gia phản ứng. Sau khi phá huỷ hết lượng dư tác nhân oxy hóa theo TTC2, hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng dung dịch axit sulfuric 10% cho tới khi đạt độ pH = 1, rồi khuấy hỗn hợp thu được trong gian 30 phút ở nhiệt độ 25°C . Sau khi xử lý để hoàn tất theo TTC2, phân lập được 21,5

g 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -đimetylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton (0,059 mol) với hiệu suất 76,7% so với lý thuyết.

$[\alpha]_D^{22} = -182^\circ$ ($c = 0,5$; CHCl_3); điểm nóng chảy = $201,3^\circ\text{C}$; UV (MeOH): $\epsilon_{265} = 19.000$; các số liệu $^1\text{H-NMR}$ quan trọng nhất (CDCl_3): $\delta = 0,40-0,67$ (m; 1H, xyclopropyl H); 1,01 (s; 3H; 18-H); 1,11 (s; 3H; 19-H); 6,04 (s; 1H; 4-H) (xem tài liệu D. Bittler, H. Hofmeister, H. Laurent, K. Nickisch, R. Nickolson, K. Petzoldt, R. Wiechert; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1982, 21, 696-697).

MS (EI, 70 eV) $m/e = 366$ (M^+); $m/e = 338$ ($\text{M}^+ - \text{CO}$); $m/e = 351$ ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$); các mảnh có ý nghĩa: $m/e = 111$; $m/e = 136$; $m/e = 199$; $m/e = 217$; $m/e = 242$; $m/e = 255$; $m/e = 268$; $m/e = 293$ [giải thích các mảnh: xem tài liệu W. Krause, G. Kuehne, Steroids 1982, 40, 81-90].

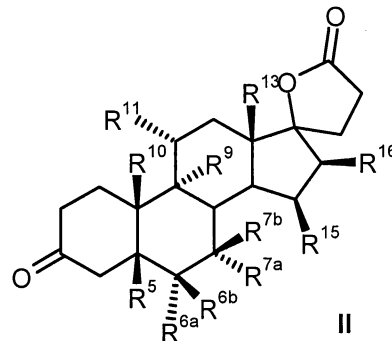
Ví dụ 3

6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Đimetylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton (IIIb)

Dựa theo TTC3, 30 g (70,25 mmol) 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -đimetylen-3-oxo-17 α -pregnan-5 β -ol-21,17-carbolacton điclometan hemisolvat (điều chế như nêu trong Ví dụ 1) được cho tham gia phản ứng, thu được 24,30 g đrosirennon (hiệu suất 94,5%).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình sản xuất các hợp chất 3-oxo-pregnan-21,17-carbolacton có công thức II:



trong đó:

R^5 là hydroxy;

R^{6a} là hydro, hoặc cùng với R^{7a} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^{6b} là hydro, hoặc cùng với R^{7b} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^{7a} là hydro, hoặc cùng với R^{6a} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^{7b} là hydro, hoặc cùng với R^{6b} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^9 là hydro;

R^{10} là hydro, metyl hoặc etyl;

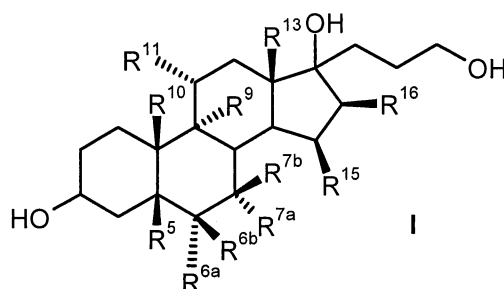
R^{11} là hydro;

R^{13} là hydro, metyl hoặc etyl;

R^{15} là hydro, hoặc cùng với R^{16} tạo thành nhóm $-CH_2$; và

R^{16} là hydro, hoặc cùng với R^{15} tạo thành nhóm $-CH_2$;

bao gồm phản ứng của các hợp chất có công thức I:



trong đó:

R^5 là hydroxy;

R^{6a} là hydro, hoặc cùng với R^{7a} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^{6b} là hydro, hoặc cùng với R^{7b} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^{7a} là hydro, hoặc cùng với R^{6a} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^{7b} là hydro, hoặc cùng với R^{6b} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^9 là hydro;

R^{10} là hydro, metyl hoặc etyl;

R^{11} là hydro;

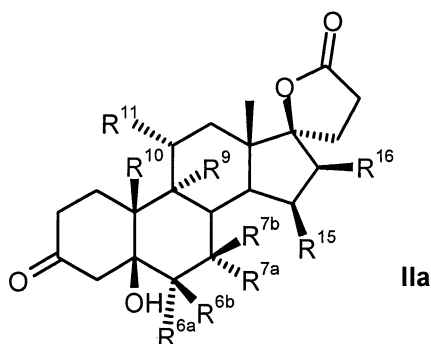
R^{13} là hydro, metyl hoặc etyl;

R^{15} là hydro, hoặc cùng với R^{16} tạo thành nhóm $-CH_2$; và

R^{16} là hydro, hoặc cùng với R^{15} tạo thành nhóm $-CH_2$;

với ít nhất ba đương lượng mol của hypoclorit hữu cơ hoặc vô cơ làm tác nhân oxy hóa trong sự có mặt của lượng xúc tác của dẫn xuất 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl là dẫn xuất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl, 4-metoxi-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl và 4-benzyloxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl, ở độ pH ít nhất là 8,0.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này được sử dụng để sản xuất các hợp chất 3-oxo-17 α -pregnan-21,17-carbolacton có công thức IIa:



trong đó:

R^{6a} là hydro;

R^{6b} là hydro, hoặc cùng với R^{7b} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^{7a} là hydro;

R^{7b} là hydro, hoặc cùng với R^{6b} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^9 là hydro;

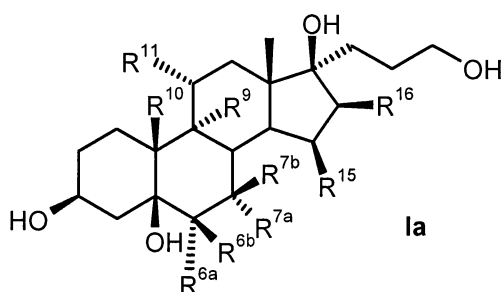
R^{10} là hydro hoặc metyl;

R^{11} là hydro;

R^{15} là hydro, hoặc cùng với R^{16} tạo thành nhóm $-CH_2$; và

R^{16} là hydro hoặc cùng với R^{15} tạo thành nhóm $-CH_2$;

trong quy trình này, các hợp chất có công thức Ia:



trong đó:

R^{6a} là hydro;

R^{6b} là hydro, hoặc cùng với R^{7b} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^{7a} là hydro;

R^{7b} là hydro, hoặc cùng với R^{6b} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^9 là hydro;

R^{10} là hydro hoặc metyl;

R^{11} là hydro;

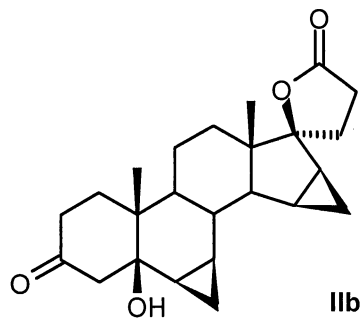
R^{15} là hydro, hoặc cùng với R^{16} tạo thành nhóm $-CH_2$; và

R^{16} là hydro, hoặc cùng với R^{15} tạo thành nhóm $-CH_2$;

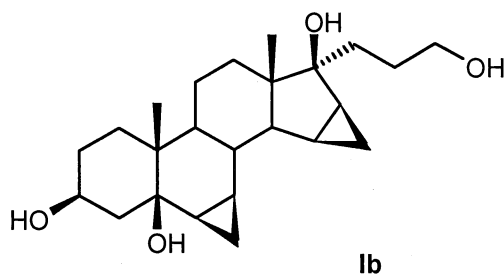
được cho tham gia phản ứng.

3. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này được sử dụng để sản xuất hợp chất có

công thức IIb:

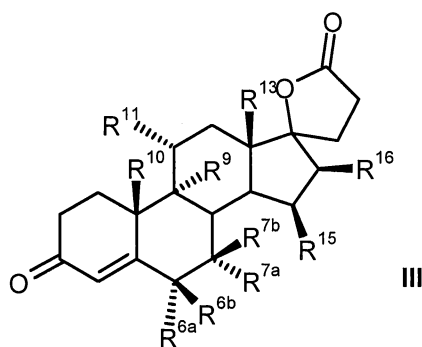


do đó, hợp chất có công thức Ib:



được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu.

4. Quy trình sản xuất các hợp chất 3-oxo-pregn-4-en-21,17-carbolacton có công thức III:



trong đó:

R^{6a} là hydro, hoặc cùng với R^{7a} tạo thành nhóm -CH₂;

R^{6b} là hydro, hoặc cùng với R^{7b} tạo thành nhóm -CH₂;

R^{7a} là hydro, hoặc cùng với R^{6a} tạo thành nhóm -CH₂;

R^{7b} là hydro, hoặc cùng với R^{6b} tạo thành nhóm -CH₂;

R⁹ là hydro;

R¹⁰ là hydro, metyl hoặc etyl;

R^{11} là hydro;

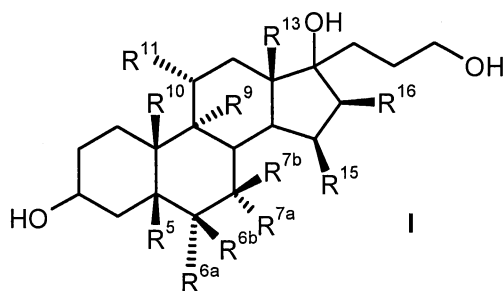
R^{13} là hydro, metyl hoặc etyl;

R^{15} là hydro, hoặc cùng với R^{16} tạo thành nhóm $-CH_2$; và

R^{16} là hydro, hoặc cùng với R^{15} tạo thành nhóm $-CH_2$;

bao gồm các bước:

a) cho các hợp chất có công thức chung I:



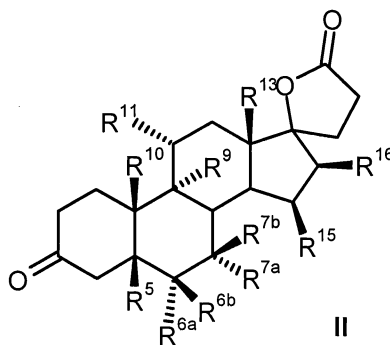
trong đó:

R^5 là hydroxy; và

R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{15} , R^{16} được xác định như trong công thức III,

phản ứng với ít nhất ba đương lượng mol của hypoclorit hữu cơ hoặc vô cơ làm tác nhân oxy hóa trong sự có mặt của lượng xúc tác của dẫn xuất 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl là dẫn xuất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl, 4-metoxi-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl và 4-benzyloxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl, ở độ pH ít nhất là 8,0, trong điclonometan hoặc trong hỗn hợp hai pha điclonometan-nước,

để tạo ra các hợp chất có công thức II:



trong đó:

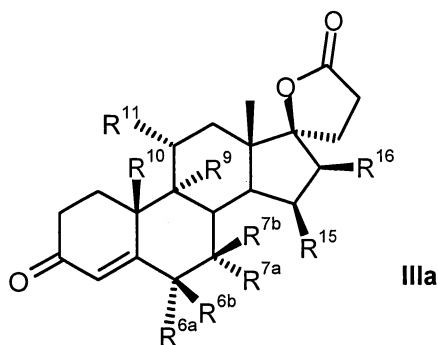
R^5 là hydroxy; và

R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{15} , R^{16} được xác định như công thức III,

b) phân lập các hợp chất có công thức II; và

c) tiếp theo, tiến hành loại nước ở độ pH < 5, tùy ý có mặt axit.

5. Quy trình theo điểm 4, trong đó quy trình này được sử dụng để sản xuất các hợp chất 3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton có công thức IIIa:



trong đó:

R^{6a} là hydro;

R^{6b} là hydro, hoặc cùng với R^{7b} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^{7a} là hydro;

R^{7b} là hydro, hoặc cùng với R^{6b} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^9 là hydro;

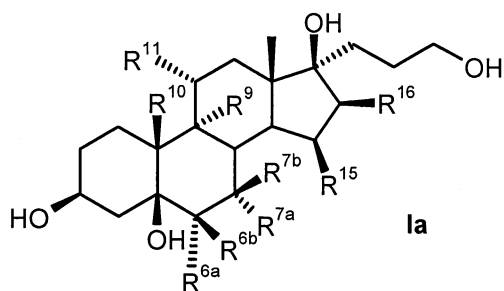
R^{10} là hydro hoặc metyl;

R^{11} là hydro;

R^{15} là hydro, hoặc cùng với R^{16} tạo thành nhóm $-CH_2$; và

R^{16} là hydro, hoặc cùng với R^{15} tạo thành nhóm $-CH_2$;

trong quy trình này, các hợp chất có công thức Ia:



trong đó:

R^{6a} là hydro;

R^{6b} là hydro, hoặc cùng với R^{7b} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^{7a} là hydro;

R^{7b} là hydro, hoặc cùng với R^{6b} tạo thành nhóm $-CH_2$;

R^9 là hydro;

R^{10} là hydro hoặc metyl;

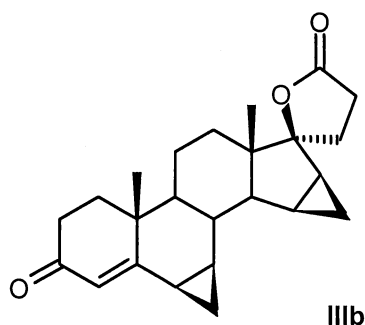
R^{11} là hydro;

R^{15} là hydro, hoặc cùng với R^{16} tạo thành nhóm $-CH_2$; và

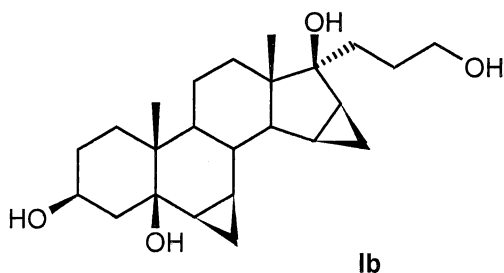
R^{16} là hydro, hoặc cùng với R^{15} tạo thành nhóm $-CH_2$;

được cho tham gia phản ứng.

6. Quy trình theo điểm 4, trong đó quy trình này được sử dụng để sản xuất hợp chất có công thức IIIb:

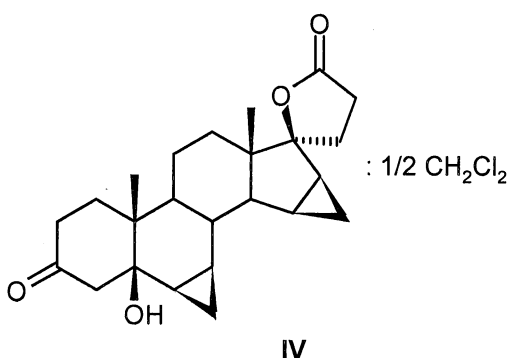


trong đó hợp chất có công thức Ib:



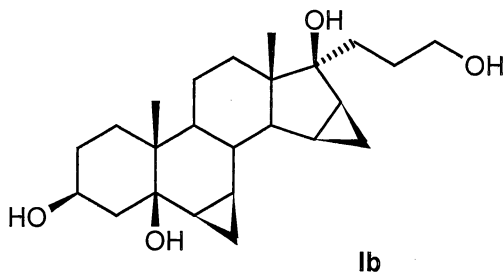
được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu.

7. Quy trình sản xuất hợp chất điclometan hemisolvat có công thức IV:



bao gồm các bước:

a) cho các hợp chất có công thức chung Ib:



phản ứng với ít nhất ba đương lượng mol của hypoclorit hữu cơ hoặc vô cơ làm tác nhân oxy hoá trong sự có mặt của lượng xúc tác của dẫn xuất 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-oxyl là dẫn xuất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-oxyl, 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-oxyl và 4-benzyloxy-2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-oxyl, ở độ pH ít nhất là 8,0, trong điclometan hoặc trong hỗn hợp hai pha điclometan-nước; và

b) phân lập các hợp chất có công thức IV.

8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 7, trong đó 1 đến 5 mol% dẫn xuất 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-oxyl được sử dụng.

9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 7, trong đó 1 đến 1,5 mol% dẫn xuất 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl được sử dụng.
10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 7, trong đó dẫn xuất 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl là 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl.
11. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 4 hoặc 7, trong đó 3 đến 6 đương lượng mol hypoclorit của kim loại kiềm được sử dụng.
12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 4 hoặc 7, trong đó 3 đến 4 đương lượng mol natri hypoclorit được sử dụng.
13. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 4 hoặc 7, trong đó độ pH của dung dịch phản ứng nằm trong khoảng giữa 8,5 và 10,0.
14. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 4 hoặc 7, trong đó độ pH của dung dịch phản ứng được xác lập bằng kali bicacbonat.
15. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 4 hoặc 7, trong đó nhiệt độ tiến hành phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 15°C.
16. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 4 hoặc 7, trong đó sau khi phản ứng oxy hóa hoàn thành, tác nhân khử để phá huỷ lượng chất phản ứng hypoclorit dư được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng.
17. Quy trình theo điểm 16, trong đó tác nhân khử được bổ sung cùng với việc bổ sung bazơ hoặc đệm bazơ ở độ pH lớn hơn 5.
18. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 16 hoặc 17, trong đó dung dịch nước hydrosulfit của kim loại kiềm được sử dụng làm tác nhân khử.
19. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 16 hoặc 17, trong đó để làm tác nhân khử, dung dịch chứa nước của natri hydrosulfit hoặc kali hydrosulfit được sử dụng.
20. Quy trình theo điểm 17, trong đó natri phosphat được sử dụng làm bazơ hoặc đệm bazơ.
21. Hợp chất 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -đimetylen-3-oxo-17 α -pregnan-5 β -ol-21,17-carbolacton-điclometan hemisolvat.
22. Quy trình sản xuất đrospirenon, bao gồm việc cho 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -đimetylen-3-oxo-17 α -pregnan-5 β -ol-21,17-carbolacton-điclometan hemisolvat phản ứng với axit.
23. Quy trình theo điểm 22, trong đó axit là axit sulfuric, axit clohydric hoặc axit para-toluensulfonic.